

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 1 月 23 日(23.01.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/013928 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/136 (2006.01) A61P 11/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 11/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/068959
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 11 日(11.07.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-161444 2012 年 7 月 20 日(20.07.2012) JP
- (71) 出願人: 大正製薬株式会社(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 石井 和寛(ISHII Kazuhiro); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 美和子(SUZUKI Miwako); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所(ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区

東品川 2 丁目 2 番 2 4 号 天王洲セントラルタワー Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: STABILIZED SOLID PREPARATION FOR INTERNAL USE

(54) 発明の名称: 安定化された内服用固形製剤

(57) Abstract: A solid preparation for internal use which is characterized in that ambroxol hydrochloride, L-carbocysteine and acetaminophen are simultaneously formulated and are allowed to coexist. In this solid preparation for internal use which has high product value, the decomposition of the ambroxol hydrochloride by the L-carbocysteine over time is significantly suppressed and the medicinal effects of both components are fully exhibited.

(57) 要約: アンブロキシソール塩酸塩、L-カルボシステイン及びアセトアミノフェンを同時配合し、かつこれらを共存させたことを特徴とする内服用固形製剤は、L-カルボシステインによるアンブロキシソール塩酸塩の経時的分解が顕著に抑制され、両成分の薬効が十分に発揮される、製品価値の高い内服用固形製剤である。



WO 2014/013928 A1

明 細 書

発明の名称：安定化された内服用固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、アンブロキシール塩酸塩の安定性を向上した内服用固形製剤に関する。

背景技術

[0002] 一般用医薬品（ＯＴＣ）の分野においては、如何に効果的にかぜの諸症状を除去等するかが薬剤開発において重要である。かぜ症候群のうち、特に痰の喀出（去痰）を図ることは、患者の負担が軽減されるため大変重要である。

アンブロキシール塩酸塩は、気道粘膜潤滑作用及び粘液溶解作用を有し、優れた去痰作用を有する化合物として広く知られている薬物である。また、Ｌーカルボシステインは気道粘液調整及び粘膜正常化作用を有し、優れた去痰作用を有する化合物として広く知られている薬物である。これらの薬物は異なる去痰作用を有するため併用することは有用である。従来、去痰作用を増強させるとしてアンブロキシール塩酸塩とＬーカルボシステインと粘液分泌促進作用を有する生薬を組み合わせることで痰の喀出（去痰）を容易にすることが知られている（特許文献１）。

[0003] 本発明者らは、かぜ薬や鎮咳薬に汎用される、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤などとともに、去痰剤としてアンブロキシール塩酸塩、Ｌーカルボシステインを有効成分として配合し、さらに内服用固形製剤に汎用される添加剤を配合して製剤を製造したところ、アンブロキシール塩酸塩の含量が経時的に低下するという驚くべき知見を得た。さらに研究を進めた結果、意外にもアンブロキシール塩酸塩は、同じ去痰剤であるＬーカルボシステインと配合禁忌であることを見出した。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開平08-337532

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、アンブロキソール塩酸塩とL-カルボシステインを同時に配合しても、アンブロキソール塩酸塩の経時的分解が顕著に抑制された内服用固形製剤を提供することにある。また、本発明のさらに他の目的は、アンブロキソール塩酸塩とL-カルボシステインを同時配合かつ共存した状態にあるにも拘わらず、アンブロキソール塩酸塩が安定化された内服用固形製剤の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] そこで、本発明者らが鋭意検討した結果、上記目的を達成するためにアンブロキソール塩酸塩とL-カルボシステインを同時配合し、かつ共存させた内服用固形製剤であっても、これにアセトアミノフェンを配合することにより意外にもアンブロキソール塩酸塩の安定化が著しく図れることを見出した。

[0007] すなわち、本発明は

(1) アンブロキソール塩酸塩、L-カルボシステイン及びアセトアミノフェンを同時配合し、かつこれらを共存させたことを特徴とする内服用固形製剤、

(2) アンブロキソール塩酸塩、L-カルボシステイン及びアセトアミノフェンの合計が55質量%を占める、(1)に記載の内服用固形製剤、

(3) 製剤中のアンブロキソール塩酸塩とL-カルボシステインの質量比が、1:10～1:40である(1)に記載の内服用固形製剤、

(4) 製剤中のアンブロキソール塩酸塩とアセトアミノフェンの質量比が、1:5～1:50である(1)に記載の内服用固形製剤、

(5) 1回服用量当たりの用量が1g以下である、(1)に記載の内服用固形製剤、

(6) アンブロキソール塩酸塩、L-カルボシステイン及びアセトアミノ

フェンを含有する内服用固形製剤において、アンブロキシソール塩酸塩、Ｌ－カルボシステイン及びアセトアミノフェンを同時配合かつ共存させた混合物を造粒して製造することを特徴とする、内服用固形製剤の製造方法、

(７) アンブロキシソール塩酸塩及びＬ－カルボシステインを含み、アンブロキシソール塩酸塩が安定化された内服用固形製剤を製造するための、アセトアミノフェンの使用、

(８) アンブロキシソール塩酸塩及びＬ－カルボシステインを含む内服用固形製剤中のアンブロキシソール塩酸塩を安定化するための、アセトアミノフェンの使用、

(９) アンブロキシソール塩酸塩及びＬ－カルボシステインを含む内服用固形製剤の１回服用量当たりの用量を低減するための、アセトアミノフェンの使用、

である。

発明の効果

[0008] 本発明により、アンブロキシソール塩酸塩の経時的分解を顕著に抑制し、製品価値の高い内服用固形製剤が得られる。

本発明の内服用固形製剤は、通常配合禁忌の成分同士を配合する際に選択される別顆粒法やフィルムコーティング操作等の煩雑な製造工程を必要とせず、アンブロキシソール塩酸塩の安定性を備えた内服用固形製剤を簡便な方法で製造することができる。

本発明の「同時配合し、かつこれらを共存させた」とは、アンブロキシソール塩酸塩、Ｌ－カルボシステイン及びアセトアミノフェンの３種を含み、これらが物理的／又は化学的に隔離されることなく混在している状態のことである。ただし、アンブロキシソール塩酸塩、Ｌ－カルボシステイン及びアセトアミノフェン以外の成分の配合を排除するものではなく、３種の合計量に対して４５質量％未満の量であれば、他の成分の共存は許容される。また、本発明は配合禁忌成分を安定に配合するための別顆粒法やフィルムコーティング操作などを必要としないため、これら操作に必要な賦形剤を使用する必

要がない。そのため、本願発明の製剤は、製剤を小型化することができる。アンブロキシール塩酸塩及びＬーカルボシステインによる去痰作用、及びアセトアミノフェンによる解熱鎮痛作用を兼ね備えた一般用医薬品（ＯＴＣ）製剤であっても、１回服用量当たりの用量を１ｇ以下に抑えた内服用固形製剤の提供が可能となった。

発明を実施するための形態

- [0009] 本発明の内服用固形製剤中におけるアンブロキシール塩酸塩の含有量は、その薬効を示す量であれば特に限定されるものではないが、通常０．５～１０質量％、好ましくは１．０～３．０質量％である。
- [0010] 本発明の内服用固形製剤中におけるＬーカルボシステインの含有量は、その薬効を示す量であれば特に限定されるものではないが、通常１０～７０重量％、特に２０～６０質量％が好ましい。また、アンブロキシール塩酸塩とＬーカルボシステインの配合比（質量比）は、１：１０～１：４０、特に１：１５～１：３５が好ましい。
- [0011] 本発明の内服用固形製剤中におけるアセトアミノフェンの含有量は、その薬効を示す量であれば特に限定されるものではないが、通常１０～８５質量％、好ましくは２０～６０質量％である。また、アンブロキシール塩酸塩とアセトアミノフェンの配合比（質量比）は通常１：５～１：５０、アンブロキシール塩酸塩の安定性向上効果の点から特に１：１０～１：３５が好ましい。また、Ｌーカルボシステイン１質量部に対してアセトアミノフェンを０．２質量部以上が含有するのが好ましいが、アンブロキシール塩酸塩の安定性向上効果の点から０．６質量部以上含有するのが最も好ましい。本発明の内服用固形製剤中におけるアンブロキシール塩酸塩、カルボシステイン及びアセトアミノフェンの合計量は、３０質量％以上、好ましくは５０～９５質量％である。
- [0012] また、本発明の内服用固形製剤中にはアンブロキシール塩酸塩、Ｌーカルボシステイン、アセトアミノフェンの他に、本発明の効果を損なわない質的、量的範囲で、通常用いられる他の有効成分（例えばジヒドロコデインリン

酸塩等の鎮咳剤、クロルフェニラミンマレイン酸塩、カルビノキサミンマレイン酸塩等の抗ヒスタミン剤、メチルエフェドリン塩酸塩等の気管支拡張剤、カフェイン無水物等の中枢興奮剤など）、賦形剤、崩壊剤、結合剤などを配合しうる。

[0013] 本発明の内服用固形製剤の剤形は、特に限定されず、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、錠剤（フィルムコーティング錠、糖衣錠、積層錠を含む）、カプセル剤等の剤形を包含する。それぞれ必要に応じて有効成分、賦形剤、結合剤、崩壊剤、フィルムコーティング剤、滑沢剤、抗酸化剤、香料、および着色剤等の慣用の製剤添加剤を適当量配合しても良い。

[0014] 本発明の内服用固形製剤は、常法により製造することができ、その方法は特に限定されるものではない。造粒方法は特に限定されず、その剤形に応じて、任意の慣用の方法例えば攪拌造粒、流動層造粒、押し出し造粒、転動流動造粒、乾式造粒などの方法により造粒して製造する。これらは一般的な製剤機器を用いて一般的な方法で製剤化を行うことができる。上記のように造粒した後、造粒物を被覆しても良い。また、その造粒物に適宜上記有効成分や賦形剤などの慣用の製剤添加剤を配合してもよく、また、このようにして得た混合物を打錠して錠剤とすることもできる。造粒物を用いて市販の積層錠剤機により2層以上の多層錠の錠剤としてもよい。

[0015] 以下、実施例、比較例及び試験例を挙げて、本発明を更に詳細に説明する。

実施例

[0016] （対照例1）

アンブロキシール塩酸塩1.6質量%、クロルフェニラミンマレイン酸塩0.3質量%、リボフラビン0.4質量%、アセトアミノフェン31.8質量%、結晶セルロース39.3質量%、D-マンニトール12.4質量%、バレショデンプン5.3質量%、ヒドロキシプロピルセルロース、6.4質量%、軽質無水ケイ酸1.7質量%、乳糖0.8質量%を混合して固形組成物を得、この固形組成物に精製水を添加して造粒し、1包あたり943.9

m g の顆粒剤を得た。

[0017] (対照例 2)

対照例 1 のアセトアミノフェン 31.8 質量%を結晶セルロースに置き換えて造粒し、1 包あたり 943.9 m g の顆粒剤を得た。

[0018] (実施例 1)

アンプロキシール塩酸塩 1.6 質量%、L-カルボシステイン 26.5 質量%、クロルフェニラミンマレイン酸塩 0.3 質量%、リボフラビン 0.4 質量%、アセトアミノフェン 31.8 質量%、結晶セルロース 12.8 質量%、D-マンニトール 12.4 質量%、バレイショデンプン 5.3 質量%、ヒドロキシプロピルセルロース 6.4 質量%、軽質無水ケイ酸 1.7 質量%、乳糖 0.8 質量%を混合して固形組成物を得、この固形組成物に精製水を添加して造粒し、1 包あたり 943.9 m g の顆粒剤を得た。

[0019] (比較例 1)

実施例 1 のアセトアミノフェン 31.8 質量%を結晶セルロースに置き換えて造粒し、1 包あたり 943.9 m g の顆粒剤を得た。

[0020] 試験例 1

対照例 1、2 で製造した製剤を 25℃60%RH 下に 2 日間保存した後、65℃-1 週間保存し、アンプロキシール塩酸塩の残存率を HPLC 法により評価した。結果を表 1 に示す。数値は全て対直後%である。

[0021] [表1]

	アンプロキシール塩酸塩
	65℃1週間
対照例1	99.5
対照例2	99.3

[0022] 試験例 2

実施例 1 および比較例 1 で製造した製剤を 25℃60%RH 下に 2 日間保存した後、65℃-1 週間及び 2 週間保存し、アンプロキシール塩酸塩の残存率を HPLC 法により評価した。数値は全て対直後%である。

[0023]

[表2]

	アンブロキソール塩酸塩	
	65°C 1週間	65°C 2週間
実施例1	100.9	94.4
比較例1	96.7	90.2

[0024] 表1～2から明らかなように、アンブロキソール塩酸塩はL-カルボシステインの共存により安定性が低下することが分かった。L-カルボシステインの共存により低下したアンブロキソール塩酸塩の残存率は、アセトアミノフェンを配合することにより改善することがわかった。

[0025] (対照例3)

アンブロキソール塩酸塩 1.6 質量%、乳糖 81.6 質量%、結晶セルロース 9.1 質量%、ヒドロキシプロピルセルロース、6.1 質量%、軽質無水ケイ酸 1.6 質量%を混合して固形組成物を得、この固形組成物に精製水を添加して造粒し、1包あたり 980.0 mg の顆粒剤を得た。

[0026] (実施例2)

アンブロキソール塩酸塩 1.6 質量%、L-カルボシステイン 51.0 質量%、アセトアミノフェン 30.6 質量%、結晶セルロース 9.1 質量%、ヒドロキシプロピルセルロース 6.1 質量%、軽質無水ケイ酸 1.6 質量%を混合して固形組成物を得、この固形組成物に精製水を添加して造粒し、1包あたり 980.0 mg の顆粒剤を得た。

[0027] (比較例2)

実施例2のアセトアミノフェン 30.6 質量%を乳糖に置き換えて造粒し、1包あたり 980.0 mg の顆粒剤を得た。

[0028] 試験例3

対照例3で製造した製剤を 25°C 60%RH 下に2日間保存した後、65°C-2週間保存し、アンブロキソール塩酸塩の残存率をHPLC法により評価した。結果を表3に示す。数値は全て対直後%である。

[0029]

[表3]

	アンブロキソール塩酸塩
	65°C2週間
対照例3	95.9

[0030] 試験例 3

実施例 2 および比較例 2 で製造した製剤を 25°C 60%RH 下に 2 日間保存した後、65°C - 1 週間及び 2 週間保存し、アンブロキソール塩酸塩の残存率を HPLC 法により評価した。数値は全て対直後%である。

[0031] [表4]

	アンブロキソール塩酸塩	
	65°C1週間	65°C2週間
実施例2	97.1	96.5
比較例2	94.5	90.0

[0032] 表 3 ～ 4 から明らかなように、アンブロキソール塩酸塩は L-カルボシステインの共存により安定性が低下することが分かった。L-カルボシステインの共存により低下したアンブロキソール塩酸塩の残存率は、アセトアミノフェンを配合することにより改善することがわかった。

産業上の利用可能性

[0033] 本発明により、アンブロキソール塩酸塩と L-カルボシステインを同時に配合しても、アンブロキソール塩酸塩の経時的分解が顕著に抑制された内服用固形製剤を提供することが可能となる。また、1 回服用量が少ない内服用固形製剤を提供することが可能となるので、患者のコンプライアンスを向上することができる。

請求の範囲

- [請求項1] アンブロキソール塩酸塩、Ｌ－カルボシステイン及びアセトアミノフェンを同時配合し、かつこれらを共存させたことを特徴とする内服用固形製剤。
- [請求項2] アンブロキソール塩酸塩、Ｌ－カルボシステイン及びアセトアミノフェンの合計が55質量％を占める、請求項1に記載の内服用固形製剤。
- [請求項3] 製剤中のアンブロキソール塩酸塩とＬ－カルボシステインの質量比が、1：10～1：40である請求項1に記載の内服用固形製剤。
- [請求項4] 製剤中のアンブロキソール塩酸塩とアセトアミノフェンの質量比が、1：5～1：50である請求項1に記載の内服用固形製剤。
- [請求項5] 1回服用量当たりの用量が1g以下である、請求項1に記載の内服用固形製剤。
- [請求項6] アンブロキソール塩酸塩、Ｌ－カルボシステイン及びアセトアミノフェンを含有する内服用固形製剤において、アンブロキソール塩酸塩、Ｌ－カルボシステイン及びアセトアミノフェンを同時配合かつ共存させた混合物を造粒して製造することを特徴とする、内服用固形製剤の製造方法。
- [請求項7] アンブロキソール塩酸塩及びＬ－カルボシステインを含み、アンブロキソール塩酸塩が安定化された内服用固形製剤を製造するための、アセトアミノフェンの使用。
- [請求項8] アンブロキソール塩酸塩及びＬ－カルボシステインを含む内服用固形製剤中のアンブロキソール塩酸塩を安定化するための、アセトアミノフェンの使用。
- [請求項9] アンブロキソール塩酸塩及びＬ－カルボシステインを含む内服用固形製剤の1回服用量当たりの用量を低減するための、アセトアミノフェンの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/136(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i, A61P11/10(2006.01)i, A61P11/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/136, A61K9/14, A61K9/20, A61K31/167, A61K31/198, A61P11/10, A61P11/12, A61P29/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-104189 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 April 2006 (20.04.2006), entire text; particularly, claims; examples & US 2006/0047132 A1 & EP 1643547 A1	1-9
A	JP 8-337532 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 December 1996 (24.12.1996), entire text; particularly, claims; blending example 4 (Family: none)	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 September, 2013 (04.09.13)

Date of mailing of the international search report
17 September, 2013 (17.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068959

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-45595 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 February 1998 (17.02.1998), entire text; particularly, claims; example 2 (Family: none)	1-9
A	JP 2002-363072 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 December 2002 (18.12.2002), entire text; particularly, claims; example 6 (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/136(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i,
A61K31/198(2006.01)i, A61P11/10(2006.01)i, A61P11/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/136, A61K9/14, A61K9/20, A61K31/167, A61K31/198, A61P11/10, A61P11/12, A61P29/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-104189 A（武田薬品工業株式会社）2006.04.20, 全文, 特 に請求項, 実施例 & US 2006/0047132 A1 & EP 1643547 A1	1-9
A	JP 8-337532 A（武田薬品工業株式会社）1996.12.24, 全文, 特に請 求項, 配合例 4 (ファミリーなし)	1-9

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 4 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 7 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

小堀 麻子

4 C

2 9 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 10-45595 A (大正製薬株式会社) 1998. 02. 17, 全文, 特に請求項, 実施例 2 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2002-363072 A (大正製薬株式会社) 2002. 12. 18, 全文, 特に請求項, 実施例 6 (ファミリーなし)	1-9